

このPDFはガイドラインを要約し日本語に訳したものです。日本語訳の誤りなどについては、当方では責任を負いかねますので使用者の責任で使われて下さい。
(社会医療法人青洲会 福岡青洲会病院 脳神経内科・神経リハビリテーション科 井上勲)

TMSにおける安全性と倫理的問題

Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research , **March 7-9, 2008.**
(*Clin Neurophysiol.* 2009 Dec;120(12):2008-39)

日本語要約バージョン 臨床神経生理学 39(1):34-45, 2011
磁気刺激法の安全性に関するガイドライン 松本英之1) 宇川義一2)
臨床神経生理学会脳刺激の安全性に関する委員会3)

一般社団法人日本臨床神経生理学会 脳刺激法に関する委員会
委員長 宇川義一
磁気刺激の臨床応用と安全性に関する研究会
代表世話人 辻貞俊

平成 24 年 11 月 15 日

一般的な重要なポイントは以下の 4 点になります。

- ① 反復磁気刺激は医師が行うこと。
- ② 刺激回数等の基準については、すでに出されている基準に従うこと (下記文献参照)。
- ③ 不測の事態に対処できる状況で行うこと (モニター・救急カートを準備し、すぐに救急処置ができる体制を整えるなど)
- ④ 刺激は施設での倫理委員会は必ず通してから行うこと、
など安全の基準をぜひご確認ください。

なお安全性の基準の詳細につきましては、下記の文献をご参照ください。

- 1) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research (Rossi et al., *Clin Neurophysiol* 120: 2008-2039, 2009)
- 2) 磁気刺激法の安全性に関するガイドライン 臨床神経生理学 39: 34-45, 2011
- 3) 経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) の安全性について 臨床神経生理学会 39:59-60, 2011

「経頭蓋的高頻度磁気刺激法の安全性と臨床応用」に関する提言

単発刺激、2連発刺激による検査に関しては、安全性に問題がないと10年以上の経験から結論されています。それに加えて、反復磁気刺激については、以下の提言が出されています。

「経頭蓋磁気刺激に関する提言」(2012年)

1. 1 反復磁気刺激のヒトでの応用
 - 1) 反復磁気刺激を実施する場合、当該施設での倫理委員会の承認を得る。
 - 2) 対象者に研究の説明を十分に行い、インフォームドコンセントを書面で得る。
 - 3) 実施者の責任で行う。
 - 4) 刺激パラメータに関しては、以下の論文の基準にのっとり施行することをすすめる。(Clin Neurophysiol 120:2008-2039, 2009 臨床神経生理学39 (1) :34-45,2011に要約が記載されています。) 刺激回数に関しては、安静時運動野刺激閾値以下の強度で、1Hz以下の頻度の場合、一週間にトータルで15000回の刺激を上限として施行する。シーターバースト刺激や4連発刺激などいわゆるpatterned rTMSに関しては、経験年数や施行施設が少ないために、具体的な数字を提言できないが、暫定的に一週間に受ける刺激パルスの数だけは、15000発を超えないことが望ましい。
2. 2 治療としての反復磁気刺激の患者への応用
 - 1) 患者への利益と危険のバランスを考慮して治療を施行すべきである。
 - 2) 刺激実施時点での国際的文献の知識とそれまでの経験を踏まえて、刺激パラメータを設定する。
 - 3) 当該施設での倫理委員会の承認を得て、対象者にインフォームドコンセントを得てから行なう。
3. 3 予期しない事象が発生した時は、従来通り日本臨床神経生理学会の事務局に連絡をする。

反復磁気刺激の危険性と安全性: 反復磁気刺激の安全性についての国際ワークショップ(1996年6月5-7日)の報告とガイドライン

Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998 Jan;108(1):1-16.

1996年のWorkshopsでの審議をまとめたもの Eric M. Wassermann
集まって、知っていることの情報交換の上での見解

□ rTMSの用語、原理、適応

1Hz以上:高頻度刺激と定義 single pulse TMSとは2-3秒に一度以下の通常の刺激。
TMSは頭蓋骨を超えて疼痛を伴わず直接電気エネルギーを伝達する原理に基づく

rTMSの副作用

- 痙攣発作【1996年までに7例の報告】
- 神経心理学的ならびに運動機能に対する効果
- 情動、ホルモン、免疫システム、聴力などに対する効果…

背景:1989年に開発
Workshopがあった頃の機器は1.5-2Tesla, 60Hz

Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research , March 7-9, 2008.
 (Clin Neurophysiol. 2009 Dec;120(12):2008-39)

磁気刺激法の安全性に関する最新のもの
 日本語要約バージョン 臨床神経生理学 39(1):34-45, 2011
 磁気刺激法の安全性に関するガイドライン 松本英之1) 宇川義一2)
 臨床神経生理学学会脳刺激の安全性に関する委員会3)

1. 緒言

2. TMSの原理

Conventional rTMSとpatterned rTMS Theta Burst stimulation, cTBS, iTBS, QPS)に分類, PAS (paired associative stimulation)にも言及

3. 安全に関すること

4. 副作用

5. 患者選択に関する考慮

6. 刺激パラメーターに関する考慮

7. 安全ガイドラインのUPDATE

安全面での懸念

- 熱
- 磁場による力
- 生体内禁則に誘導される電圧
- 電極を埋め込まれた患者でのTMS
- 被検者および患者に対する磁場の暴露



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurophysiology

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph



A Consensus Statement from the International Workshop on "Present and Future of TMS: Safety and Ethical Guidelines", Siena, March 7-9, 2008.

Guidelines

Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research *

Simone Rossi ^{a,*}, Mark Hallett ^b, Paolo M. Rossini ^{c,d}, Alvaro Pascual-Leone ^e and The Safety of TMS Consensus Group ¹

^aDipartimento di Neuroscienze, Sezione Neurologia, Università di Siena, Italy

^bHuman Motor Control Section, NINDS, NIH, Bethesda, USA

^cUniversità Campus BioMedico, Rome, Italy

^dConsorzio G. Rodolfo, Corsico, Italy

^eBerenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, USA

¹ Giuliano Avanzini, Neuroscienze Cliniche, Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta, Milano, Italy, Sven Bestmann, Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, UCL Institute of Neurology, London, UK, Alfredo Berardelli, Department of Neurological Sciences and Neuroimaging Institute, University of Rome "La Sapienza", Roma, Italy, Carmen Brewer, National Institute on Deafness and other Communication Disorders, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, Turhan Camil, Department of Psychology, Stony Brook University, New York, USA, Roberto Cantello, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Neurologia, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara, Italy, Robert Chen, Toronto Western Research Institute and Division of Neurology, Department of Medicine, University of Toronto, Canada, Joseph Classen, Department of Neurology, University of Leipzig, Germany, Mark Demitrack, Neurotrack, Inc., Malvern, PA, USA, Vincenzo Di Lazzaro, Institute of Neurology, Università Cattolica, Roma, Italy, Charles M. Epstein, Department of Neurology, Emory University School of Medicine, Atlanta, USA, Mark S. George, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA, Felipe Fregni, Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, Risto Ilmoniemi, Department of Biomed. Eng. and Computational Science (BECS), Helsinki, Finland, Reza Jalilov, Magstim Company, Boston, MA, USA, Barbara Karp, Combined Neuroscience IRI, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, Jean-Pascal Lefaucheur, Service Physiologie, Explorations Fonctionnelles, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France, Sarah Lisanby, Division of Brain Stimulation & Therapeutic Modulation, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA, Sabine Meunier, Service de Réadaptation Fonctionnelle, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France, Carlo Miniussi, Cognitive Neuroscience Section, IRCCS San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, Italy, Pedro Miranda, Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, Faculty of Science, University of Lisbon, Portugal, Frank Padberg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Germany, Walter Paulus, Department of Clinical Neurophysiology, University of Goettingen, Germany, Angel Peterchev, Division of Brain Stimulation and Therapeutic Modulation, Department of Psychiatry and Department of Electrical Engineering, Columbia University, New York, NY, USA, Carolina Purteni, Bioethics Unit, IRCCS San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, Italy, Miriam Provost, Medical Devices Biologics Consulting Group, Inc., Athens, GA, USA, Angelo Quartarone, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed Anestesiologiche, Università di Messina, Italy, Alexander Rotenberg, Department of Neurology, Division of Clinical Neurophysiology, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, John Rothwell, Sobell Department, Institute of Neurology, Queen Square, London, UK, Jarmo Ruohonen, Neostim Ltd., Helsinki, Finland, Hartwig Siewner, Danish Research Centre for Magnetic Resonance, Copenhagen University Hospital Hvidovre, Denmark, Gregor Thut, Centre for Cognitive Neuroimaging, Department of Psychology, University of Glasgow, UK, Josep Valli-Solé, Neurology Department, Hospital Clinic, University of Barcelona, Spain, Vincent Walsh, Institute of Cognitive Neuroscience and Department of Psychology, University College London, London, UK, Yoshikatsu Ugawa, Department of Neurology, School of Medicine, Fukushima Medical University, Japan, Abraham Zaigen, Department of Neurobiology, The Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel, Ulf Ziemann, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Germany.

熱

- Single pulse TMS: 0.1 °C未満の上昇
 - 脳組織は 43 °C 以上で不可逆の変化を生じる(Matsumi et al., 1994)
 - 脳深部刺激電極~ 最大 0.8 °C (Elwassif et al.)
 - 50°C100秒もしくは、55°C10秒で皮膚熱傷
- 灌流状態に依存: 低灌流領域では低リスク 例 嚢胞や脳卒中の病変
- 伝導率、周りの組織特性に依存
- コイルのタイプ、位置、刺激のパラメーターに依存

TMSがインプラントのそばで施行される場合は、予定される刺激方法でインプラントがどの程度発熱するか、体外で測定することが望ましい。

磁場による力

- 強磁性の性質
 - 強磁性の物質に対する引力
 - 非強磁性の伝導体に対する反発力
- チタン製頭蓋骨プレート： 非強磁性, 低伝導性
- ステンレス鋼動脈瘤クリップは0.0003 mm未満の移動 (Barker, 1991) → 臨床的には問題ならない
- 人工内耳 磁石が埋め込まれており、刺激で破壊される
- 宝石・指輪, メガネ, 時計 ならびに磁器を帯びる可能性のあるものは外す。

TMSがインプラントのそばで施行される場合は、予定される刺激方法でインプラントに対する影響を体外で測定することが望ましい。

生体内金属に誘導される電圧

- ワイヤーや電気器具のそばでは大きな電圧を発生
- 電極などはループを作らず、ネジって一緒にまとめておく
- 脳のインプラント, 深部脳刺激 (deep brain stimulation), 人工内耳、迷走神経刺激などへの影響 (生体外刺激試験にも触れている)

電極を埋め込まれた患者でのTMS

- 刺激装置が埋め込まれた患者でのTMS
 - 内部の刺激発生装置の近くにコイルがなければTMSはおおむね安全に施行可能であろう。→ やむおえない施行を正当化するそれなりの理由が必要。
 - 安全な距離、コイルの形、コイルの屈曲などの詳細な情報は不十分
 - 予測は困難- TEST IT IN VITRO
- TMS は迷走神経刺激システム, 心臓ペースメーカー, 脊髄刺激装置では、装置の近くにコイルを置いてTMSが施行されなければ安全と考えられる

副作用【有害事象】

- 聴力低下
- TMS 後の脳波への影響- TMS induced epileptiform EEG abnormality
- けいれん
- 失神
- 局所痛, 頭痛, 不快感
- 認知・神経心理学的変化
- 急性の精神反応
- 安全性に関係するその他の点
: 内分泌, 組織毒性, 神経伝達物質, 免疫システム

Potential side effects of TMS. Consensus has been reached for this table.

(Clin Neurophysiol. 2009 Dec;120(12):2008-39)

Side effect	Single-pulse TMS	Paired-pulse TMS	Low frequency rTMS	High frequency rTMS	Theta burst
Seizure induction	Rare	Not reported	Rare (usually protective effect)	Possible (1.4% crude risk estimate in epileptic patients; less than 1% in normals)	Possible (one seizure in a normal subject during cTBS) (see para 4.3.3)
Transient acute hypomania induction	No	No	Rare	Possible following left prefrontal stimulation	Not reported
Syncope	Possible as epiphenomenon (i.e., not related to direct brain effect)				Possible
Transient headache, local pain, neck pain, toothache, paresthesia	Possible	Likely possible, but not reported/addressed	Frequent (see para 4.5)	Frequent (see para 4.5)	Possible
Transient hearing changes	Possible	Likely possible, but not reported	Possible	Possible	Not reported
Transient cognitive/neuropsychological changes	Not reported	Not reported	Overall negligible (see Section 4.6)	Overall negligible (see Section 4.6)	Transient impairment of working memory
Burns from scalp electrodes	No	No	Not reported	Occasionally reported	Not reported, but likely possible
Induced currents in electrical circuits	Theoretically possible, but described malfunction only if TMS is delivered in close proximity with the electric device (pace-makers, brain stimulators, pumps, intracardiac lines, cochlear implants)				
Structural brain changes	Not reported	Not reported	Inconsistent	Inconsistent	Not reported
Histotoxicity	No	No	Inconsistent	Inconsistent	Not reported
Other biological transient effects	Not reported	Not reported	Not reported	Transient hormone (TSH), and blood lactate levels changes	Not reported

聴力低下

- rTMSのノイズ~ 140 dB を超える
(Counter and Borg, 1992).
~ 聴カシステムの許容レベル以上(OSHA).
- 聴カ閾値が一過性に上昇
(Pascual-Leone et al., 1992; Loo et al., 2001).
- パーマネントの聴カ障害
~ H-coil 刺激で耳栓を行わなかった一人で報告(Zangen et al., 2005).
- 小児例
~ 18人の小児で耳栓使用無しでは聴カに影響なかった(Collado-Corona et al., 2001). この報告のみで判断できない。

聴カの安全性に関して

- 効果が証明されている耳栓の使用を行い正しく装着できるようにトレーニングする
- TMS後に聴カ低下、耳鳴り、耳閉感があれば、すぐに聴カ評価のための紹介などを行う。
- 過去に騒音などで聴カ低下の既往がある人や聴覚障害を起こしうる薬剤 (Aminoglycosides, Cisplatin) を服用している人は、耳鳴りの治療などで、ベネフィットがリスクを超える場合のみにTMSを考慮する。
- 人工内耳の患者は禁忌

聴カの安全性に関して

- 新しく開発されたコイルの発生する音を評価し、聴カの安全性に対して検討が必要である。
- 小児での治療を目的とするrTMSの適用は、ベネフィットが、聴カ障害を起こす理論上のリスクを上回るときのみ正当化される。

TMS後の脳波への影響

- 高頻度刺激後では、脳波の賦活化が起こりα波の減少
- 低頻度刺激では、脳波の抑制が起こり、α波は増加
- TBS and PAS は抑制より賦活化が起こることが多い。
- 症状【行動】に影響をあたえることなく、脳波変化が続くことが証明されている (e.g., Rossi et al., 2000; Hansenne et al., 2004; Holler et al., 2006).
- 持続時間は刺激後20-70 minの範囲で、平均38.6分と報告されている。20-70minは、single TMSやpaired TMSで評価した刺激後の脳皮質の興奮性の持続時間と一致している
- TBSなどPatterned TMSと脳波への影響の持続もほぼ同じ程度だとされるが報告例が少なく更なる検討を要する。

てんかん発作

- 最も重篤で急性の有害事象
- 刺激が比較的高頻度で刺激トレインが短い刺激間隔時間のとき誘発
- 2つの発作タイミング
(1) rTMSの刺激最中もしくは直後
(2) 皮質の興奮性の変化のための刺激後効果が続いている間
- **systematic review** 【2008年12月まで“seizure”, “TMS”で検索】
: 16例の痙攣症例/143 論文 - 7例が1998年のガイドラインで報告されたもの, 9 例がその後に起きたもの。
: “safe” stimulation parameters.

1998年の旧ガイドライン内のパラメーターで起きた痙攣の報告例

- 大うつ病患者1人, 左の局所的運動けいれんで少なくとも刺激後6時間(100% of MT, 10 Hz, and train duration of 5 s) (Fiegel et al.)
→ 抗うつ剤服用or 偽発作
- 耳鳴りでrTMSを受けた患者(90% of MT, 1 Hz and 580 pulses) (Nowak et al., 2006).
→ 痙攣というより、けいれん性失神と思われる
- 2例の全身強直性発作で single-pulse TMS後
: 1例は多発性硬化症の患者でolanzapin服用中
: もう一例は大うつ病患者~ chlorpromazine と lithiumを服用中
てんかんの家族歴もあり

1998 安全ガイドラインの逸脱パラメーターで起きたTMSでのてんかん発作

- 大うつ病の患者(110% of MT, 20 Hz, train duration 5 s) 内服加療中(Conca et al., 2000).
→ ごく短い意識消失(8 s)でてんかん発作というよりむしろ失神
- 健常ボランティア 110% of MT、20 Hz でtrain duration 2 s
→ fluoxetine 20 mg 服薬中 (Bernabeu et al., 2004)
- 慢性疼痛患者 100% MT, 10 Hz、train duration of 10 s.(Rosa et al., 2004)
- 全身強直性けいれん例 大うつ病でrTMS施行. 110% of、15 Hz and train duration 10s. → 睡眠不足あり (Prikryl and Kucerova, 2005)

patterned rTMSによる発作

□ TBS (49 論文 ~ 741人)

一回の発作~ 33歳男性で特にてんかんのリスクがなく、服薬もなかった健常ボランティア (Obermann and Pascual-Leone, 2009)

MagPro X100 stimulator、**100% RMT (≒120%AMT)**、Continuous TBS at 50 Hz with 200-millisecond intertrain interval for 50 trains (total of 150 pulses)

□ cTBS は興奮性効果を起こす。

□ 多くの論文では TBS は、**80% Active Motor Threshold**を使用

失神

□ 血管迷走性神経反射

~不安や精神・身体的不快感によく起因

□ 数秒以内に意識消失より回復。数分かかることはない(Linet al., 1982).

□ 発作前に“横になりたい、空気が必要だ”、目の前が真っ黒、暑い感覚、徐脈、末梢の脈触知不良などは循環不全を示唆

□ 内臓の苦痛、嘔気、めまい感、顔色不良、多汗などはよく見れる兆候

健常人でSingle-pulse TMSで起きた発作

□ Kratz et al.

Seizure in a Nonpredisposed Individual Induced by Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation. [Kratz O](#), [Studer P](#), [Barth W](#), [Wangler S](#), [Hoegl I](#), [Heinrich H](#), [Moll GH](#). J ECT. 2010 Mar 25. Department of Child and Adolescent Mental Health, University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen; and daggerHeckscher-Klinik München, Munich, Germany.

□ Alonso et al. – Seizure or Convulsive-Syncope ?

□ 発症時嘔気-てんかん発作を除外できる98% 特異性

□ 発作後のもうろう状態なし

□ 失禁 –診断的指標にならない

□ 不規則な動き

発作や失神が疑われた時にまず行うべきこと

□ TMS を直ちに中止

□ 衝撃を与えないように管理下で横にさせる

□ 呼吸と循環状態の確認

□ 側臥位としエアウェイを確保し、誤嚥を防ぐ。

□ けいれんがある場合は、動きが止まったらすぐに、横にし意識が元に戻るまでそのままにしておく。

□ 発作後30秒しても意識が戻らない場合は、医療的評価が必須である。

局所痛, 頭痛, 不快感

- rTMSで最もよくみられる副作用は疼痛
- 28% で頭痛, 39% で不快感 (シャム刺激では16%と15%)
- 刺激後も時に頭痛が続くことがあるも、通常の鎮痛薬で対応できる
- 臨床治験ではわずか2%未満が疼痛で治療を脱落

認知・神経心理学的変化

- 実験デザインに対して考慮すべきパラメーター
 - TMS-trainの持続時間, 周波数, トレイン間のインターバル時間、一回の実験で行う試行の数
- 安全面よりパラメーターの組み合わせが重要
 - 短いtrain時間と長いtrain間隔がリスクが低い

Summary of the most employed average stimulation parameters in online interaction rTMS protocols and found to be safe. Consensus has been reached for this table.

rTMS frequency	Number of studies	Average train duration	Average inter-train interval	Average number of trials
4-9 Hz	>10	Variable (see Supplemental material, Table S3)		
10 Hz	>50	5-6 pulse-trains for 400-500 ms	3.2 s	250
20-25 Hz	>20	10 pulse-trains for 400-500 ms	17.1 s	80

急性の精神反応

- TMSで誘発される急性の精神症状は一過性
- 累積した副作用に関するシステムチックな研究はない。

うつ病, 躁うつ病の患者のrTMSにおいて、急性の精神反応が報告されている。実刺激群とシャム刺激群とを比較した試験では、いずれの群も治療を要する躁病の悪化を認めましたが、両群で有意差はなかった。その他にも、不安, 興奮, 自殺企図, 不眠などが報告されている。しかしながら、これらはrTMSにより引き起こされた反応か、自然経過としてみられた反応かは不明である。

内分泌への効果

- rTMSの重要な安全性の観点は、視床下部・下垂体のホルモンの反応である(プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン、卵胞刺激ホルモン、コルチゾールなど)
- 1つの研究~ rTMS後に前頭葉でのTSHの増加

組織毒性

- rTMS 治療で画像的には構造変化を起こす証拠はない
- 1 Hz rTMS を側頭葉上部皮質に5 日連続行くと聴覚野の領域の両側の灰白質の変化が起きたとの報告 (May et al., 2007).
→ これらの臨床的意義については依然不明
: 数日以内に元に戻った。

神経伝達物質への効果

- rTMS でいくつかの神経伝達物質に対して影響をあたえることが可能.
- 前頭葉への20 Hz rTMSは海馬においてドパミン量を増やすこと (Keck et al., 2000).→
- 左背外側前頭前野へのrTMS(20 Hz, 20 min/day) は、皮質における **glutamate/glutamine** レベルを上昇させる。これは刺激に近い部位のみでなく遠隔部位(右背外側前頭前野, 左帯状皮質)にも起きる。(Michael et al., 2003).
- 左背外側前頭前野への10 Hz rTMS は、行動学的変化を起こすことなく、辺縁系においての **tryptophan/5-HT 代謝** の変化を起こす。(Sibon et al., 2007).

免疫系への効果

- 片側性の皮質性の制御が人間の免疫機能に影響を及ぼしているという知見が報告されている
 - 左大脳半球刺激が循環するリンパ球数を増加
右大脳半球刺激が循環するリンパ球数を減少
- rTMS 刺激後の免疫システムに及ぼす影響についてはほとんど報告がなく、現時点では不明である。

患者選択での考慮すべきこと

- 疾病と刺激との相互作用
- 同時に行う治療とrTMSとの相互作用
- rTMS治療で危険を起こしうる薬剤
- rTMS 効果が状態に依存すること
- 小児におけるTMS
- 妊娠時のTMS

疾病と刺激との相互作用

- 目的とする皮質の基礎となる活動性レベルに関する疾病への効果
～うつ病
- 臨床で対象とする人は通常は依存症がありそれによって刺激の期待する効果や副作用が影響される場合がある。

rTMSと並行して行う治療との相互作用

- 心理療法
- ニューロリハビリテーション
- 薬剤

危険度の高い薬物

- 以下の薬の一剤の服用もしくは組み合わせは、有意にてんかん発作を引き起こす閾値を下げるためrTMSの適用にあたって問題となる可能性がある。
- imipramine, amitriptyline, doxepine, nortriptyline, maprotiline, chlorpromazine, clozapine, foscarnet, ganciclovir, ritonavir, amphetamines, cocaine, (MDMA, ecstasy), phencyclidine (PCP, angel's dust), ketamine, gamma-hydroxybutyrate (GHB), alcohol, theophylline.
- rTMSの適用にあたっては注意深く行わなければならない

やや危険な薬剤

- mianserin, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram, reboxetine, venlafaxine, duloxetine, bupropion, mirtazapine, fluphenazine, pimozide, haloperidol, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone, risperidone, chloroquine, mefloquine, imipenem, penicillin, ampicillin, cephalosporins, metronidazole, isoniazid, levofloxacin, cyclosporin, chlorambucil, vincristine, methotrexate, cytosine arabinoside, BCNU, lithium, anticholinergics, antihistamines, sympathomimetics.

やや高い危険性: 離脱

- 以下の一剤もしくは組み合わせの薬剤の離脱はやや危険と考えられる。
- alcohol, barbiturates, benzodiazepines, meprobamate, chloral hydrate.
- 上記の薬剤の離脱が示唆されるときには, rTMS が必要であれば、注意を持って行うべきである。

Patterned rTMS

- patterned rTMSのプロトコール と薬剤ならびに(てんかん)発作リスクに関する知見はほとんどない。

rTMS 効果の身体状態の依存

- TMSの効果は、 刺激時のターゲットとする脳の領域における神経の活動性に大きく依存する。
- 月経、年齢、不安や情動のレベル、睡眠不足、薬物依存、頭蓋骨の厚さや脳萎縮の程度

小児におけるTMS

- 中枢神経での発達における変化がTMS関連の有害事象の起こしやすさに影響を与えている可能性
- **2歳以上の小児に対しては、単発および二連発TMS では安全性は高い。**rTMSについてはデータがない。
- 2歳未満の小児に対しては、聴力障害に関するデータはないが特別な聴力を守る対応が必要である。
- **小児は臨床的に説得力のある理由なしにrTMSの施行を行うべきでない。**説得力のある理由とは、てんかん重積状態やある種の精神状態にあるときなどである。

妊娠時のTMS

- 胎児にTMSが直接影響をあたえることは考えにくい。
- リスク・ベネフィットを考慮の上、症例ごとに適応は考えるべきである。
- TMS検者が妊娠している場合は、刺激コイルから少なくとも70cm程度離れていることが望ましい。

TMS施行時に考慮すること

- 運動閾値(MT)~筋電図での測定
- rTMSの新たな方法
 - TBS, QPS, PASなど
 - Conventional rTMSは2相性だが、単相性パルスのほうが効率的→QPS(4連発の単相性パルス刺激法)
安全性の確立が重要。
- ターゲット 複数箇所の同時刺激の安全性は十分な検討が必要
- 装置 通常のrTMSでは20Hzまでが使われていることが多い
- コイルナビゲーションシステム VS 頭皮のランドマーク法
 - どれだけ正確度を要するのか不詳

倫理的問題と規制問題

- 人での研究施行上、3つの基本的な倫理的ならびに法的必要項目
 - インフォームド・コンセント
 - 充分な関連する情報と可能性のある危険性に基づく自発的参加
 - 与えられる情報は理解出来る内容(手技、危険性、苦痛など)
 - IRB(倫理委員会)での審議
 - リスク・ベネフィットの比
 - 研究では有益性が上回るか否かが個々について評価されなければならない。被験者が進んでリスクを受ける承諾では不十分。
 - 負担と恩恵の配分が等しい

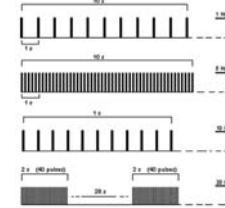
rTMS 研究の種類

- Class 1 リスクが高いが、有効性も期待できる研究:
患者における診断や治療を主目的とし、患者に対して有効性が期待できるrTMS 研究。リスクが高いため、健常人はそのような研究に参加すべきではない。
- Class 2 リスクは中等度で、有効な可能性がある研究:
臨床的な有効性が推測に基づく場合や、治療の開発に有効と思われる場合、安全性の評価目的、疾患の生理学的機序の解明などの研究で、健常人も参加してもよい。ただし、十分に注意する必要がありリスクが高い場合には健常人は参加しないようにする。
- Class 3 リスクは低い、有効な可能性がある研究:
健常人あるいは患者の脳の生理学的機能やrTMSの安全性を検証する研究などで、健常人も参加してよい。

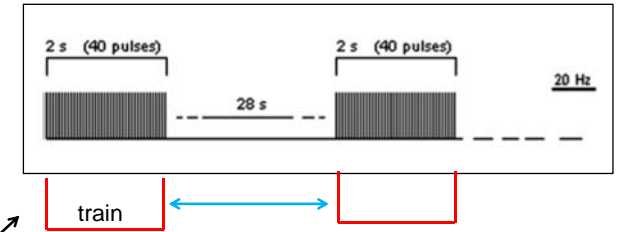
rTMS 研究の種類

- Class 1: 現在のガイドラインでの刺激パラメータを逸脱するもので有害事象が起こることを覚悟しておく必要があるもの
- Class 2 and 3 : 主研究者が責任をもって施行するもので、健常者が参加することで脳機能の理解が進んだり、疾病の理解や治療を進歩させるもの
- 健常者の定義: はっきりと確立されたものではなく、そのつどIRBで認可を受ける必要あり。

1200発の1Hz刺激



Rep. Rate: 1Hz (pps)
Pulses in train:400 (400/1=400sの間に400パルスの施行)
Numbers of train :3 1train 400パルスの刺激を3回繰り返す
Inter Train Interval: 1s



Magproの場合の設定

Rep. Rate: 20Hz (pps)
Pulses in train:40 (40/20=2sの間に40パルスの施行)
Numbers of train :20 の刺激を20回繰り返す
Inter Train Interval: 28s

安全性に関するもの: 刺激周波数、刺激方法、刺激強度、総刺激数、 inter-train interval

Maximum safe duration of single trains of rTMS

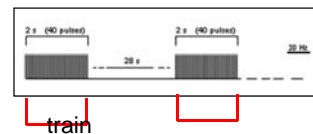


表1 刺激の上限値 (刺激持続時間, 単位は秒, 旧ガイドラインから採用)

Frequency (Hz)	Intensity (% RMT)				
	90%	100%	110%	120%	130%
1	>1,800	>1,800	>1,800	>360	>50
5	>10	>10	>10	>10	>10
10	>5	>5	>5	4.2	2.9
20	2.05	2.05	1.6	1.0	0.55
25	1.28	1.28	0.84	0.4	0.24

日本では、90% RMT, 1 Hz の刺激では5,000 回まで安全に施行できている。

表2 刺激の上限値2 (旧ガイドラインから採用)

Frequency	Train duration	Inter-train interval	Number of trials
10 Hz	5-6 pulse-trains for 400-500 ms	3.2 s	250
20-25 Hz	10 pulse-trains for 400-500 ms	17.1 s	80

運動野に対するconventional rTMS

- 服用している薬剤や基礎病態など何らかの理由で刺激閾値が決定できない場合は~ その他の被験者における95%信頼区間の下に相当する閾値をあてる。

表3 刺激の上限値3 (新しいガイドラインとして採用)

上段は20 Hz未満の刺激頻度の10 trainに対する inter-train interval の安全性を、下段はそれぞれの刺激頻度・刺激強度における刺激の持続時間の上限を示している。

Inter-train interval (ms)	Intensity (% RMT)			
	100%	105%	110%	130%
5,000	safe	safe	safe	unknown
1,000	unsafe	unsafe	unsafe	unsafe

Frequency (Hz)	Intensity (% RMT)						
	100%		110%		120%		130%
	Duration (s)/pulses						
1	>270	>270	>270	>270	>180	>180	50
5	10	50	10	50	10	50	10
10	5	50	5	50	3.2	32	2.2
20	1.5	30	1.2	24	0.8	16	0.4
25	1.0	25	0.7	17	0.3	7	0.2

運動野以外に対するConventional rTMS

- 電気刺激を行った場合には、運動野以外の大脳皮質に比較して、運動野の閾値が最も低い。それ故、理論的には運動野以外へrTMSを行う場合には、運動野に対するrTMSの基準に準じていれば安全と考えられる。(Penfield and Jasper, 1954)
 - 運動野から推測することはたぶん安全と考えられるが不確かである
 - Machii et al.

生理学的モニタリング

- 刺激パラメーターが従来の報告を超えるようであれば、生理学的にモニタリングすることが望ましい。
- 脳の興奮性増大の早期検出
~ 刺激部位から周囲大脳皮質への興奮性の拡大、脳波の異常
- rTMSで筋電図で反応が出ない程度で行う場合~ 連続的なEMGモニタリング施行(母指外転筋、第一背側骨間筋)
- rTMSで遠位筋にて筋電図で反応が出る程度で行う場合~ 近位筋でのEMGモニタリング施行(橈側手根伸筋、三角筋など)。→EMGが出たら、大脳皮質内での興奮性の拡大あるいは運動閾値の低下が考えられる。
- 視覚的モニタリング: 刺激に一致した筋収縮の有無、近位筋への筋収縮範囲の拡大の有無

生理学的モニタリング

- 刺激パラメーターがガイドラインを逸脱するようであれば、生理学的にモニタリングすることが望ましい。
- 脳の興奮性増大の早期検出
~ 刺激部位から周囲大脳皮質への興奮性の拡大、脳波への異常
- rTMSで筋電図で反応が出ない程度で行う場合~ 連続的なEMGモニタリング施行(母指外転筋、第一背側骨間筋)
- rTMSで遠位筋にて筋電図で反応が出る程度で行う場合~ 近位筋でのEMGモニタリング施行(橈側手根伸筋、三角筋など)。→EMGが出たら、大脳皮質内での興奮性の拡大あるいは運動閾値の低下が考えられる。
- 視覚的モニタリング(必須): 刺激に一致した筋収縮の有無、近位筋への筋収縮範囲の拡大の有無

神経心理学的モニタリング

- 長期的な認知・神経心理学的変化はrTMSでは稀である。しかし、新たな刺激パラメーターを使用する際などには、神経心理学的モニタリングが推奨される。特にpatterned rTMSではほとんど調査されておらず、検討されることが望ましい

Side effect	Single-pulse TMS	Paired-pulse TMS	Low frequency rTMS	High frequency rTMS	Theta burst
Transient cognitive/neuropsychological changes	Not reported	No reported	Overall negligible (see Section 4.6)	Overall negligible (see Section 4.6)	Transient impairment of working memory

どこでTMSを行うべきか？

- ❑ 患者でのTMSの診断ならびに治療での応用は医療行為が行えるセッティングが必要 (Class 1 and Class 2 研究) — **研究責任者と医学的に責任が持てる医師の特定の必要性**
- ❑ **健常人に対する Class 3 とClass 2 研究** ~ 医療のセッティングは必要ないが、TMSやrTMSは安全性のガイドラインの超えない範囲で施行
- ❑ 研究にはIRB審査が必要

Possible uses and settings of TMS

Use	Single-pulse	Paired-pulse, rTMS ≤1 Hz	Conventional rTMS, >1 Hz	Patterned rTMS (TBS, QPS)	Conventional or patterned rTMS with parameters exceeding those of Tables 3-5
Research (Class 3 studies; Class 2 studies in normal subjects)	❑	❑	❑	❑ ◦	■ ◦
Diagnostic applications	■ ■	■ ■	■ ■	Currently not done	Currently not done
Therapy/neuromodulation (Class 1 studies and Class 2 studies in patients)	Currently not done	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■

❑ = Non medical setting allowable (i.e., psychology labs, robotics labs, research institutions, etc.). Presence of a Physician in the premises may not be required.

■ = Medical setting required

◦ = A medically responsible physician is required. Personnel skilled in the management of syncope and seizure is required in the lab.

○ = Emergency medical assistance is strongly recommended. Personnel skilled in the management of syncope and seizure should be present in the lab.

誰が行うべきか？

- ❑ 主研究者はTMSの理論、生理学、起こりうる副作用の知識を有するTMSのエキスパートであるべきである。
- ❑ 研究プロトコール、TMSのリスク、治療で起こりうる有害事象、TMSを受ける患者の状態について理解している免許を持った医師が研究デザインと研究施行に関与すべきである (Class 1 研究)。
- ❑ **医師の指示で、患者に対しての錐体路評価など臨床的なルーチンでのTMS使用は、適切に訓練されたテクニシャンにて施行可能である。専門的知識を持った医師や臨床神経生理学者がスーパーバイズを行い医学的報告書を作成すべきである。有害事象の可能性は極めて低い。**

誰が行うべきか

- ❑ **Class2 ならびにClass 3の研究で single-pulse, paired-pulse TMS, rTMS at 1 Hz などの通常のrTMS もしくは、知られた安全性の限界範囲でpatterned rTMSを健常人、安定した患者への施行は、トレーニングを受けた専門家で施行可能である** (MDs, Technicians, Psychologists, Physicists, Physiotherapists, Engineers), この場合でも、その場にいる必要はないが、すぐに駆けつけることができる主研究者の責任で行う。

(Class 2 and 3 studies: 主研究者が責任をもって施行するもので、健常人が参加することで脳機能の理解が進んだり、疾病の理解や治療を進歩させるもの。安全ガイドラインを逸脱しないもの)

Recommendations

- ❑ Class 2 の患者を対象とする研究に対しては医療のアシスタンスが強く推奨される。また失神やてんかん発作のマネジメントができる人員が研究室に在るべきである。この場合医師が医学的に責任ある臨床家として任命されており、危険因子、rTMSパラメーター、適用プロトコール、被検者のモニタリングを含むスクリーニングのプロセスを監督すべきである。

禁忌

■ 絶対禁忌

- コイルでの刺激部位に近接する部位に、金属(人工内耳、ペースメーカー、DBSなどの体内刺激装置、投薬ポンプなど)を有する患者。

てんかん発作誘発の危険が高まる、あるいは不確かな状態

■ 刺激プロトコールに関連して

- すべての新しい刺激パラダイム、前条件負荷 (i.e., priming), 複数箇所以上の脳部位への刺激、時間の長いPASプロトコールなど
- 通常の高頻度刺激のrTMS protocolで刺激強度、刺激頻度、トレインの長さ、トレインの時間などが知られている安全性を超えるパラメーターの場合

■ 疾病や患者の状態に関連して

- てんかんの個人的既往
- てんかん発作の既往や抗けいれん剤の服薬歴がない場合でも 血管性、外傷性、腫瘍性、感染性の病巣
- てんかん発作の閾値を下げうるや薬剤の投薬
- 睡眠不足、アルコール中毒

発作以外の有害事象の高まる、もしくは不確かなもの

■ 患者の状態に関連して

- 脳に埋め込まれた電極(皮質性もしくは深部脳刺激電極)
- 妊娠
- 重篤あるいは最近の心疾患